

THESIS

MUNICH

1965

**Langzeitergebnisse nach
Fructoseverabreichung an Diabetiker**

Dorothea Schartow



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153516_0007

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Langzeitergebnisse nach Fructoseverabreichung an Diabetiker

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dorothea Schartow
aus Suhl/Thüringen

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Priv.-Doz. Dr. H. MEHNERT
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 16.2.1965

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	5
II.	PATIENTENGUT UND METHODIK	6
III.	ERGEBNISSE	9
IV.	BESPRECHUNG DES VORLIEGENDEN SCHRIFTTUMS	21
	a) Biochemische Grundlagen	21
	b) Bisherige klinische Erfahrungen über die Verwertbarkeit der Fructose durch Diabetiker	25
	c) Fructosewirkung bei diabetischen Retinopathien	27
V.	DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE	29
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	31
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	33
	LEBENS LAUF	38

I. EINLEITUNG

Die Tatsache, dass Fruchtzucker von Diabetikern wesentlich besser verwertet wird als Traubenzucker, wurde schon lange vor der Entdeckung des Insulins festgestellt. Der biochemischen und klinischen Forschung, insbesondere der letzten Jahre, gelang es, diese empirisch gefundenen Ergebnisse wissenschaftlich zu untermauern. Es konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung kleiner über den Tag verteilter Portionen von Fruchtzucker zu einer guten Verwertung der Fructose im Stoffwechsel von Diabetikern führte.

Offen war bisher die Frage geblieben, ob die Tolerierung der Fructose auch über einen langen Behandlungsabschnitt erhalten bleibt. So glaubten verschiedene Autoren, ein Absinken der Fructosetoleranz bei Diabetikern beobachtet zu haben.

In jüngster Zeit fanden Beobachtungen von Ophthalmologen Interesse, wonach sich unter Fruchtzuckerbehandlung der Befund des Augenhintergrundes bei Diabetikern mit Retinopathie erheblich gebessert haben soll. Gerade wegen der Schwierigkeit, solche Patienten erfolgreich zu behandeln, war die Überprüfung dieser Resultate von besonderer Wichtigkeit.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll sein, an einem grossen Patientengut von Diabetikern sowohl die Fructosetoleranz über einen längeren Zeitraum als auch eine mögliche Beeinflussung der Retinopathie zu prüfen. Zu diesem Zweck war es erforderlich, grössere Patientenkollektive mit und ohne Fructosebehandlung über einen Zeitraum von mehreren Jahren zu beobachten.

II. PATIENTENGUT UND METHODIK

Von 133 Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt Fructose peroral erhielten, wurden die Stoffwechselergebnisse von 89 Diabetikern sowie die Retinabefunde von 72 Patienten ausgewertet. Die Differenz zwischen der Zahl der jeweils zur Auswertung herangezogenen Patienten einerseits und der Gesamtzahl von Diabetikern, die irgendwann einmal Fructose erhielten, andererseits erklärt sich aus methodischen Gründen: nur solche Patienten wurden nämlich für die vergleichende Prüfung berücksichtigt, bei denen regelmässige Blut- und Harnzuckerkontrollen beziehungsweise Untersuchungen des Augenhintergrundes sowie die ständige Einnahme von Fruchtzucker gewährleistet waren.

Im folgenden sei eine "Stoffwechselgruppe" von einer "Retinopathiegruppe" unterschieden.

Bei den 89 Probanden der Stoffwechselgruppe wurden die Ergebnisse der Blut- und Harnzuckerwerte einer Vorperiode mit den Werten einer Versuchsperiode sowie einer Nachperiode verglichen. Mit geringfügigen Abweichungen wurde als Dauer der Versuchsperiode ein Zeitraum von 18 Monaten festgesetzt, während dem die Patienten 3 mal täglich 10 g Fructose einnahmen. Die am nicht nüchternen Patienten gewonnenen Blutzuckerwerte des Vormittages (9⁰⁰ und 11⁰⁰ Uhr), sowie die 24-Stunden-Harnzuckerausscheidung wurden verglichen mit den Resultaten, die bei einer Kontrollgruppe von 89 ohne Fructose behandelten Patienten bestimmt wurden. Aus dem Zeitraum der Versuchsperiode wurden wahllos -also dem Zufall folgend- die Stoffwechselwerte von fünf, wenigstens einen Monat auseinanderliegenden Tagen herausgegriffen und die Durchschnittswerte bestimmt. In gleicher Weise wurde bei den Versuchs- und Kontrollpersonen verfahren für eine Vorperiode (Dauer ca. 1 Jahr) und eine Nachperiode (Dauer ca. 1 Jahr), während derer auch die in der Versuchsperiode mit Fructose behandelten Patienten keinen Fruchtzucker erhielten. Auf diese Weise schienen die Forderungen MARTINIS nach einer einheitlichen und exakten Arzneimittelprüfung am besten befolgt zu sein, da durch die Einbeziehung einer Kontrollgruppe einerseits und durch die Auswertung einer Vor- und Nachperiode andererseits durch den Zufall bedingte Fehler mit grosser Wahrscheinlichkeit auszuschalten waren. Es muss betont werden, dass die 89 Kontrollpersonen gemäss Lebensalter, Diabetesdauer, Behandlungsart und Güte der Stoffwechselführung etwa den 89 Versuchspersonen entsprachen. Insbesondere wurde darauf geachtet, dass das durchschnittliche Diabetesmanifestationsalter, das heisst das

Lebensalter bei Manifestation der Zuckerkrankheit, bei Versuchs- und Kontrollgruppe gleich war. Es betrug 51 Jahre. Hierauf wurde deswegen grosser Wert gelegt, weil der jeweils vorliegende Diabetestyp (juveniler Diabetes oder Altersdiabetes) weitaus mehr vom Diabetesmanifestationsalter als vom zufälligen Lebensalter des Patienten bei Therapiebeginn abhängt. Wie im Literaturteil noch zu zeigen sein wird, ist aber gerade die Fructoseverwertung je nach Diabetestyp recht unterschiedlich, so dass hier auf eine gleiche prozentuale Verteilung von jugendlichen und Altersdiabetikern mit einem gleichen Diabetesmanifestationsalter in beiden Gruppen geachtet wurde.

Unter "Retinopathiegruppe" wurden jene 72 Diabetiker verstanden, bei denen die Entstehung beziehungsweise das Voranschreiten oder die Rückbildung einer Retinopathie unter Fructose beobachtet werden sollten. Auch diese Patienten wurden im Hinblick auf die Veränderungen am Augenhintergrund mit einer grossen Zahl von Kontrollpersonen verglichen. Natürlich sind alle Versuchspersonen der Retinopathiegruppe in der oben definierten grösseren Stoffwechselgruppe enthalten. Die Zahl der Versuchspersonen der Retinopathiegruppe ist aus organisatorischen Gründen kleiner als die der Stoffwechselgruppe, da mitunter Augenhintergrundsuntersuchungen nicht stattgefunden hatten. Für die Entstehung oder Entwicklung der Retinopathie galten ophthalmologische Untersuchungsbefunde vor Beginn der Versuchsperiode verglichen mit den Resultaten nach Beendigung der Versuchsperiode als kennzeichnend. Auch für die Retinopathiegruppe war die Versuchsperiode definiert als ein Zeitraum, in dem über durchschnittlich 18 Monate von den Versuchspersonen 3 x 10 g Fructose pro die peroral eingenommen wurden.

Die Schweregrade der Retinopathie wurden wie folgt unterschieden:

- Schweregrad 0 = negativer Retinabefund.
- Schweregrad 1 = beginnende Retinopathie, einzelne punktförmige Blutungen am hinteren Pol.
- Schweregrad 2 = Retinopathia I, wenig Lipoideinlagerungen, mässig punkt- und fleckförmige Blutungen am hinteren Pol.
- Schweregrad 3 = Retinopathia II, reichlich Lipoideinlagerungen, reichlich Blutungen am hinteren Pol bis zur mittleren Peripherie.
- Schweregrad 4 = Rubeosis iridis, Retinitis proliferans, Retinopathia III.

Für die Versuchs- und Kontrollpersonen der Stoffwechsel- und Retinopathiegruppe galt, dass die Patienten eine ihrem Geschlecht, Lebensalter, Beruf und Sollgewicht entsprechende Diabetesdiät verordnet bekommen hatten, die

sie unabhängig von der zusätzlichen Fructosezufuhr in gleicher Weise einzuhalten hatten. Es war mit anderen Worten also so, dass die Versuchspersonen während der Versuchsperiode zusätzlich zu ihrer normalen Diät 3 mal 10 g Fructose pro die zuführten, ohne die Diät deswegen zu ändern.

Die Blutzuckerbestimmungen wurden nach der Hagedorn-Jensen-Methode durchgeführt; der Glucosegehalt im 24-Stunden-Sammelharn wurde polarimetrisch ermittelt.

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse werden in folgenden Tabellen wiedergegeben:

TABELLE I

Durchschnittliche Blut- und Harnzuckerwerte aller 89 diabetischen Versuchspersonen, die Fructose erhielten, verglichen mit den Werten aller 89 diabetischen Kontrollpersonen (ohne Fructose). Die Fructoseverabreichung (3 x 10 g pro die) erfolgte bei den Versuchspersonen jeweils während der Versuchsperiode, die mit einer Vorperiode und einer Nachperiode verglichen wurde.

Vorperiode:

89 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	192 mg%
89 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	200 mg%
73 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	171 mg%
77 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	189 mg%
89 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		17 g/24 ^h
89 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		17 g/24 ^h

Versuchsperiode:

89 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	181 mg%
89 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	189 mg%
73 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	159 mg%
77 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	181 mg%
89 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		16 g/24 ^h
89 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		15 g/24 ^h

Nachperiode:

89 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	187 mg%
89 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	194 mg%

73 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	161 mg%
77 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	188 mg%
89 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		13 g/24 ^h
89 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		15 g/24 ^h

⁺ Bei verschiedenen der jeweils 89 Versuchs- und Kontrollpersonen wurde die 11⁰⁰ Uhr-Blutzuckerbestimmung nicht durchgeführt.

TABELLE II

Durchschnittliche Blut- und Harnzuckerwerte der mit Diät behandelten 7 diabetischen Versuchspersonen, die zusätzlich Fructose erhielten, verglichen mit den Werten der 7 mit Diät behandelten diabetischen Kontrollpersonen (ohne Fructose). Die Fructoseverabreichung (3 x 10 g pro die) erfolgte bei den Versuchspersonen jeweils während der Versuchsperiode, die mit einer Vorperiode und einer Nachperiode verglichen wurde.

Vorperiode:

7 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	131 mg%
7 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	132 mg%
3 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	166 mg%
4 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	176 mg%
7 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		2 g/24 ^h
7 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		1 g/24 ^h

Versuchsperiode:

7 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	128 mg%
7 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	150 mg%
3 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	137 mg%
4 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	185 mg%
7 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		0,2 g/24 ^h
7 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		2,0 g/24 ^h

Nachperiode:

7 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	157 mg%
7 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	157 mg%

3 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	169 mg%
4 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	200 mg%
7 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		1 g/24 ^h
7 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		1 g/24 ^h

⁺ Bei verschiedenen der jeweils 7 Versuchs- und Kontrollpersonen wurde die 11⁰⁰ Uhr-Blutzuckerbestimmung nicht durchgeführt.

TABELLE III

Durchschnittliche Blut- und Harnzuckerwerte der mit oralen Antidiabetika behandelten 28 diabetischen Versuchspersonen, die Fructose erhielten, verglichen mit den Werten der 28 mit oralen Antidiabetika behandelten diabetischen Kontrollpersonen (ohne Fructose). Die Fructoseverabreichung (3 x 10 g pro die) erfolgte bei den Versuchspersonen jeweils während der Versuchsperiode, die mit einer Vorperiode und einer Nachperiode verglichen wurde.

Vorperiode:

28 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	183 mg%
28 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	174 mg%
20 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	163 mg%
22 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	166 mg%
28 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		7 g/24 ^h
28 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		6 g/24 ^h

Versuchsperiode:

28 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	175 mg%
28 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	176 mg%
20 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	174 mg%
22 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	174 mg%
28 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		7 g/24 ^h
28 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		5 g/24 ^h

Nachperiode:

28 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	189 mg%
28 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	185 mg%

20 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	193 mg%
22 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	172 mg%
28 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		6 g/24 ^h
28 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		6 g/24 ^h

⁺ Bei verschiedenen der jeweils 28 Versuchs- und Kontrollpersonen wurde die 11⁰⁰ Uhr-Blutzuckerbestimmung nicht durchgeführt.

TABELLE IV

Durchschnittliche Blut- und Harnzuckerwerte der mit oralen Antidiabetika behandelten 28 diabetischen Versuchspersonen, die Fructose erhielten, verglichen mit den Werten der 28 mit oralen Antidiabetika behandelten diabetischen Kontrollpersonen (ohne Fructose).

Im Vergleich zur Tabelle III wurde eine zusätzliche Aufschlüsselung in gut, befriedigend und schlecht eingestellte Patienten vorgenommen. Die Fructoseverabreichung (3 x 10 g pro die) erfolgte bei den Versuchspersonen jeweils während der Versuchsperiode, die mit einer Vorperiode und einer Nachperiode verglichen wurde.

a) Werte der 12 gut eingestellten Patienten:

Vorperiode:

12 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	156 mg%
12 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	158 mg%
4 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	145 mg%
6 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	124 mg%
12 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		2 g/24 ^h
12 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		2 g/24 ^h

Versuchsperiode:

12 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	160 mg%
12 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	154 mg%
4 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	176 mg%
6 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	153 mg%
12 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		2 g/24 ^h
12 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		2 g/24 ^h

Nachperiode:

12 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	168 mg%
12 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	176 mg%
4 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	197 mg%
6 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	146 mg%
12 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		2 g/24 ^h
12 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		3 g/24 ^h

⁺ Bei verschiedenen der jeweils 12 Versuchs- und Kontrollpersonen wurde die 11⁰⁰ Uhr-Blutzuckerbestimmung nicht durchgeführt.

b) Werte der 15 befriedigend eingestellten Patienten:

Vorperiode:

15 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	198 mg%
15 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	182 mg%
15 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	164 mg%
15 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	164 mg%
15 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		9 g/24 ^h
15 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		7 g/24 ^h

Versuchsperiode:

15 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	182 mg%
15 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	188 mg%
15 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	174 mg%
15 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	178 mg%
15 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		9 g/24 ^h
15 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		7 g/24 ^h

Nachperiode:

15 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	201 mg%
15 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	193 mg%
15 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	193 mg%
15 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	175 mg%
15 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		8 g/24 ^h
15 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		7 g/24 ^h

c) Werte des einen schlecht eingestellten Patienten:

Vorperiode:

1 Versuchsperson:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	216 mg%
1 Kontrollperson:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	216 mg%
1 Versuchsperson:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	201 mg%
1 Kontrollperson:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	286 mg%
1 Versuchsperson:	Harnzuckerausscheidung		17 g/24 ^h
1 Kontrollperson:	Harnzuckerausscheidung		24 g/24 ^h

Versuchsperiode:

1 Versuchsperson:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	208 mg%
1 Kontrollperson:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	194 mg%
1 Versuchsperson:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	166 mg%
1 Kontrollperson:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	174 mg%
1 Versuchsperson:	Harnzuckerausscheidung		27 g/24 ^h
1 Kontrollperson:	Harnzuckerausscheidung		2 g/24 ^h

Nachperiode:

1 Versuchsperson:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	209 mg%
1 Kontrollperson:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	147 mg%
1 Versuchsperson:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	194 mg%
1 Kontrollperson:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	198 mg%
1 Versuchsperson:	Harnzuckerausscheidung		9 g/24 ^h
1 Kontrollperson:	Harnzuckerausscheidung		7 g/24 ^h

TABELLE V

Durchschnittliche Blut- und Harnzuckerwerte der mit Insulin behandelten 54 diabetischen Versuchspersonen, die Fructose erhielten, verglichen mit den Werten der 54 mit Insulin behandelten diabetischen Kontrollpersonen (ohne Fructose). Die Fructoseverabreichung (3 x 10 g pro die) erfolgte bei den Versuchspersonen jeweils während der Versuchsperiode, die mit einer Vorperiode und einer Nachperiode verglichen wurde.

Vorperiode:

54 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	203 mg%
54 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	220 mg%
50 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	173 mg%
51 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	196 mg%
54 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		24 g/24 ^h
54 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		24 g/24 ^h

Versuchsperiode:

54 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	190 mg%
54 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	200 mg%
50 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	155 mg%
51 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	183 mg%
54 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		21 g/24 ^h
54 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		21 g/24 ^h

Nachperiode:

54 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	189 mg%
54 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	202 mg%
50 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	151 mg%
51 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	192 mg%
54 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		18 g/24 ^h
54 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		21 g/24 ^h

⁺ Bei verschiedenen der jeweils 54 Versuchs- und Kontrollpersonen wurde die 11⁰⁰ Uhr-Blutzuckerbestimmung nicht durchgeführt.

TABELLE VI

Durchschnittliche Blut- und Harnzuckerwerte der mit Insulin behandelten 54 diabetischen Versuchspersonen, die Fructose erhielten, verglichen mit den Werten der mit Insulin behandelten 54 diabetischen Kontrollpersonen (ohne Fructose). Im Vergleich zur Tabelle V wurde eine zusätzliche Aufschlüsselung in gut, befriedigend und schlecht eingestellte Patienten vorgenommen. Die Fructoseverabreichung (3 x 10 g pro die) erfolgte bei den Versuchspersonen je-

weils während der Versuchsperiode, die mit einer Vorperiode und einer Nachperiode verglichen wurde.

a) Werte der drei gut eingestellten Patienten:

Vorperiode:

3 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	145 mg%
3 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	196 mg%
1 Versuchsperson ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	143 mg%
1 Kontrollperson ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	212 mg%
3 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		6 g/24 ^h
3 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		7 g/24 ^h

Versuchsperiode:

3 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	141 mg%
3 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	131 mg%
1 Versuchsperson ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	93 mg%
1 Kontrollperson ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	176 mg%
3 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		3 g/24 ^h
3 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		0,4 g/24 ^h

Nachperiode:

3 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	146 mg%
3 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	136 mg%
1 Versuchsperson ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	149 mg%
1 Kontrollperson ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	171 mg%
3 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		7 g/24 ^h
3 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		2 g/24 ^h

⁺ Bei verschiedenen der jeweils 3 Versuchs- und Kontrollpersonen wurde die 11⁰⁰ Uhr-Blutzuckerbestimmung nicht durchgeführt.

b) Werte der 39 befriedigend eingestellten Patienten:

Vorperiode:

39 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	214 mg%
39 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	219 mg%

37 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	180 mg%
38 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	184 mg%
39 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		20 g/24 ^h
39 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		21 g/24 ^h

Versuchsperiode:

39 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	195 mg%
39 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	211 mg%
37 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	154 mg%
38 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	182 mg%
39 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		17 g/24 ^h
39 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		17 g/24 ^h

Nachperiode:

39 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	195 mg%
39 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	204 mg%
37 Versuchspersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	152 mg%
38 Kontrollpersonen ⁺ :	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	185 mg%
39 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		15 g/24 ^h
39 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		15 g/24 ^h

⁺ Bei verschiedenen der jeweils 39 Versuchs- und Kontrollpersonen wurde die 11⁰⁰ Uhr-Blutzuckerbestimmung nicht durchgeführt.

c) Werte der 12 schlecht eingestellten Patienten:

Vorperiode:

12 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	185 mg%
12 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	231 mg%
12 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	154 mg%
12 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	231 mg%
12 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		45 g/24 ^h
12 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		41 g/24 ^h

Versuchsperiode:

12 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	199 mg%
12 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	184 mg%
12 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	162 mg%
12 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	187 mg%
12 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		41 g/24 ^h
12 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		42 g/24 ^h

Nachperiode:

12 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	183 mg%
12 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(9 ⁰⁰ Uhr)	217 mg%
12 Versuchspersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	150 mg%
12 Kontrollpersonen:	Blutzuckerwert	(11 ⁰⁰ Uhr)	215 mg%
12 Versuchspersonen:	Harnzuckerausscheidung		33 g/24 ^h
12 Kontrollpersonen:	Harnzuckerausscheidung		48 g/24 ^h

TABELLE VII

Vergleich der Befunde des Augenhintergrundes zwischen 32 diabetischen Retinopathiepatienten, die Fructose (3 x 10 g pro die) über 18 Monate erhielten, und 34 diabetischen Kontrollpatienten mit Retinopathie (ohne Fructose).

Beurteilung des Retinabefundes nach 18 Monaten:

	gebessert	unverändert	verschlechtert
32 Patienten mit Fructose	7	17	8
34 Patienten ohne Fructose	6	22	6

TABELLE VIII

Einzelauflösung der Befunde des Augenhintergrundes der 32 Versuchspersonen und 34 Kontrollpersonen der Tabelle VII.

a) Retinopathiepatienten mit Fructose:

- 1) 7 Besserungen des Retinabefundes:
5 von Schweregrad 1 auf Schweregrad 0
1 von Schweregrad 3 auf Schweregrad 2
1 von Schweregrad 4 auf Schweregrad 2
- 2) 17 unverändert gebliebene Retinabefunde:
3 mit Schweregrad 1
7 mit Schweregrad 2
1 mit Schweregrad 3
6 mit Schweregrad 4
- 3) 8 Verschlechterungen des Retinabefundes:
5 von Schweregrad 1 auf Schweregrad 2
2 von Schweregrad 2 auf Schweregrad 3
1 von Schweregrad 3 auf Schweregrad 4

b) Retinopathiepatienten ohne Fructose:

- 1) 6 Besserungen des Retinabefundes:
4 von Schweregrad 1 auf Schweregrad 0
2 von Schweregrad 2 auf Schweregrad 1
- 2) 22 unverändert gebliebene Retinabefunde:
11 mit Schweregrad 1
6 mit Schweregrad 2
5 mit Schweregrad 3
- 3) 6 Verschlechterungen des Retinabefundes:
3 von Schweregrad 1 auf Schweregrad 2
2 von Schweregrad 2 auf Schweregrad 3
1 von Schweregrad 2 auf Schweregrad 4

TABELLE IX

Befunde des Augenhintergrundes bei Diabetikern, die ursprünglich keine Retinopathie, also den Schweregrad 0, aufwiesen. Verglichen wurden 40 Patienten, die über 18 Monate 3 x 10 g Fructose pro die erhielten, mit 179 Kontrollpersonen (ohne Fructose).

Beurteilung des Retinabefundes nach 18 Monaten:

	unverändert (Schwere- grad 0)	Schwere- grad 1	Schwere- grad 2	Schwere- grad 3	Schwere- grad 4
40 Patienten mit Fructose	35	4	1	0	0
179 Patienten ohne Fructose	151	17	9	2	0

In der Fructose liegt ein Zucker vor, der vom Diabetiker weitgehend insulinunabhängig verwertet werden kann. Der Abbau der Glucose in der glykolytischen Reaktionskette hingegen benötigt Insulin, dessen Wirkungsmechanismus hierbei noch nicht völlig geklärt ist. Für den Abbau der Fructose wird Insulin in viel geringerem Ausmass benötigt, weil die Abbauprodukte der Fructose erst an einer Stelle in die glykolytische Reaktionskette eintreten, von der ab Insulin für die weiteren Abbaureaktionen nur noch eine nebensächliche Rolle spielt (siehe Abbildung).

Die Leber ist das wichtigste Organ für den Umsatz der Fructose. Auch die Darmschleimhaut, Nieren und das Gehirn verfügen über die zur Umsetzung der Fructose nötigen Enzyme. Aber hier, wie auch in der Skelettmuskulatur, finden sich unspezifische Hexokinasen, die sowohl Glucose als auch Fructose phosphorylieren. Der Fructoseumsatz ist in den letztgenannten Organen gering, weil hier die Glucose die unspezifischen Fermente blockiert. In der Leber hingegen muss eine wahrscheinlich spezifische, durch Glucose nicht hemmbare Fructokinase, existieren (Cori, Ochoa und Mitarbeiter (4)). Dieses Ferment zeigt in diesem Organ eine wesentlich höhere Aktivität als die Hexokinase, die Glucose phosphoryliert. Im einzelnen entstehen folgende Intermediärprodukte im Fructosestoffwechsel: durch die eben erwähnte Fructokinase wird die Fructose zur Fructose-1-phosphat phosphoryliert. In der Leber wird das Fructose-1-phosphat unmittelbar in C_3 -Körper gespalten: Phosphodihydroxyaceton und D-Glycerinaldehyd (Hers und Kusaka (9); Leuthardt, Testa und Mitarbeiter (18)). Es existiert hier auch ein wahrscheinlich spezifisch auf Fructose-1-phosphat eingestelltes Enzym, das als 1-Phosphofructaldolase bezeichnet worden ist. Diese Aldolase ist nicht mit der "klassischen" Muskelaldolase identisch (Leuthardt und Mitarbeiter (18, 19)). Neben diesem spezifischen Enzym ist allerdings noch ein unspezifisches Ferment in der Leber nachgewiesen worden, das neben Fructosediphosphat auch das Fructose-1-phosphat angreift. - Der Fructosestoffwechsel mündet also, wie oben beschrieben, erst auf der Stufe von C_3 -Zwischenprodukten in den allgemeinen Kohlenhydratstoffwechsel ein. Während nun Insulin nach Lamprecht (16) vermutlich für die Umwandlung von Phosphoglycerinaldehyd -der aus dem oben genannten Phosphodihydroxyaceton entsteht- zu 3-Phosphoglycerinsäure notwendig ist, wird der D-Glycerinaldehyd völlig insulinunabhängig über die Bildung von 2-Phosphoglycerinsäure schliesslich zu Brenztraubensäure abgebaut. Es bestehen im einzelnen 3 Möglichkeiten für den D-Glycerinaldehyd, in die glykolytische Reaktionskette zu gelangen:

1. Oxydation zu Glycerinsäure und anschliessende Phosphorylierung zu 2-Phosphoglycerinsäure.
2. Direkte Phosphorylierung zu Phosphoglycerinaldehyd.
3. Reduktion zu Glycerin. Wahrscheinlich wird das Glycerin zuerst durch die Glycerinkinase zu α -Glycerophosphat phosphoryliert und dieses dann zu

Phosphodihydroxyaceton oxydiert.

Nach den bisherigen Kenntnissen wird wahrscheinlich jede dieser drei Möglichkeiten ausgenutzt. Man nimmt jedoch an, dass die Oxydation zu Glycerinsäure die Hauptabbaureaktion ist (Lamprecht und Heinz (15); Holldorf und Mitarbeiter (11)).

Die Umwandlung der Fructose in Glucose konnte man am intakten Tier sowie an isolierten Geweben nachweisen. Beim Diabetiker kann eine Erhöhung der Blutglucose und Glucoseausscheidung im Harn nach Zufuhr grösserer Mengen Fructose beobachtet werden. Cori und Mitarbeiter (4) zeigten, dass bei Inkubation mit Gewebsschnitten aus Leber die Fructose durch Umwandlung in Glucose verschwindet. Auch in der Darmschleimhaut wird Fructose in Glucose umgewandelt, wie Kiyasu und Mitarbeiter (13) mit C_{14} -Fructose nachweisen konnten. Die Umwandlungsrate ist aber für die einzelnen Species verschieden und gerade beim Menschen sehr niedrig.

Die diabetische Leber erfährt nach Leuthardt (17) eine Änderung ihres "Stoffwechsellusters", die sich unter anderem darin äussert, dass viel weniger Fructose in Glykogen übergeführt wird als in der gesunden Leber, es geht dafür ein grösserer Teil in Glucose über (Renold, Hastings und Mitarbeiter (27)). Wie Versuche von Iiers (7, 8), Salomon und Johnson (28) mit radioaktiver Fructose zeigten, erfolgt die Umwandlung der Fructose in Glucose über eine Spaltung zu C_3 -Verbindungen, die sich nachträglich wieder zu Hexose kondensieren. - Man untersuchte die Lokalisation des Isotops in der C-Kette der Glucose und fand es zum Beispiel in Stellung 1 wieder, wo man es zum Beispiel in Stellung 6 -wenn die Umwandlung der Fructose in die Glucose direkt erfolgt wäre- erwartet hatte. Der chemische Reaktionsweg ist folgender: Fructose-1-phosphat wird durch die 1-Phosphofructaldolase gespalten. Das entstehende Phosphodihydroxyaceton setzt sich in Gegenwart von Trioseisomerase mit dem Phosphoglycerinaldehyd ins Gleichgewicht; die beiden Triosephosphate kondensieren sich unter dem Einfluss der "klassischen" Aldolase zu Hexosediphosphat; der Phosphatrest in Stellung 1 wird durch eine spezifische Phosphatase abgespalten (Hexosediphosphat-1-phosphatase); das entstehende Fructose-6-phosphat wird durch die Hexoseisomerase in Glucose-6-phosphat umgewandelt, aus dem schliesslich durch die Leberphosphatase die freie Glucose gebildet wird. Die Aktivität der Glucose-6-phosphatase ist in der diabetischen Leber stark erhöht (Ashmore, Hastings und Mitarbeiter (1)). - Eine weitere Änderung des "Stoffwechsellusters" der diabetischen Leber zeigt sich darin, dass die Fettsäuresynthese stark vermindert wird (Chernick und Chaikoff (3)). So ist die Bildung der Fettsäuren aus C^{14} -Acetat in der Leber der diabetischen Ratte fast vollständig blockiert. Durch Verfütterung von Fructose an alloxandiabetische Ratten während 3 Tagen

vor dem Versuch wird die Fähigkeit zur Synthese von Fettsäuren aus C^{14} -Acetat weitgehend wiederhergestellt, wie Baker, Chaikoff und Mitarbeiter (2) entdeckten. Der letztlich durch Insulinmangel bewirkte Stoffwechseldefekt kann also durch Fructose behoben werden. So konnten zum Beispiel Whittlesey und Zubrod (38) am pankreatektomierten Hund die Ketonkörper vorübergehend mit Fructose senken. Da Fructose vollständig abgebaut werden kann, ermöglicht die Bildung von $DPNH_2$ und $TPNH_2$ durch die Endoxydation im Zitronensäurecyklus wieder die Fettsäuresynthese. Weil die Ketonkörperbildung auf einer Störung dieser Synthesevorgänge beruht, erklärt sich hierdurch der antiketogene Effekt der Fructose, der bei der diabetischen Acidose ausgenutzt werden kann.

Die gute Verwertbarkeit der Fructose durch die Leber des diabetischen Organismus zeigen folgende Tierexperimente. Die Verwertung der Fructose durch den diabetischen Hund zeigten Weintraud und Laves (36, 37) mit der Änderung des respiratorischen Quotienten nach Injektion dieses Zuckers. Nach Glucoseinjektion verändert sich der RQ hingegen nicht. -

Nach Durchströmung der Leber des diabetischen Hundes mit Fructose fanden Embden und Isaak (5) Milchsäurebildung, die nach Glucose nicht auftrat. - Chernick und Chaikoff (3) untersuchten die CO_2 -Bildung aus C^{14} -Glucose und C^{14} -Fructose in der Leber alloxandiabetischer Ratten. Die CO_2 -Bildung aus Glucose war stark vermindert. Damit scheinen die Fermente, die die Fructose abbauen, in der diabetischen Leber noch intakt zu sein.

Wie man sieht, beruht also die Fähigkeit des diabetischen Organismus, die Fructose weiter zu verwerten, vor allem darauf, dass der Umsatz dieses Zuckers in der Leber nicht bedeutend gestört ist. Der Fructosestoffwechsel in Darmschleimhaut, Nieren und Skelettmuskulatur ist, wie anfangs beschrieben wurde, ja sowieso so gering, dass er durch den Leberstoffwechsel vollkommen verdeckt wird. Dies zeigt aber, dass die Aufnahmefähigkeit der Leber für Fructose bei Verabreichung dieses Zuckers an Diabetiker beachtet werden muss, weil der Organismus überschüssige Fructose, die die Leber nicht verarbeiten kann, in Glucose umwandelt. Bei einem Anteil der Leber am Gesamtstoffwechsel von 20-25 % und einem täglichen Kalorienbedarf des Menschen von 2400 Kalorien entfallen nach Stuhlfauth (32) 480-600 Kalorien oder 20-25 Kalorien pro Stunde auf den Leberstoffwechsel. Das ergibt in den Tagesstunden als verwertbare Menge für den Lebereigenbedarf 60 bis 90 g Fructose.

b) BISHERIGE KLINISCHE ERFAHRUNGEN

ÜBER DIE VERWERTBARKEIT DER FRUCTOSE DURCH DIABETIKER

Schon Külz (14) entdeckte 1874, dass Fructosegaben bei Diabetikern die Harnzuckerausscheidung verminderten. Strauss und Hiller (30,31) gaben im Jahre 1951 insulinbedürftigen Diabetikern tägliche Fructosezulagen von 50 g, ohne -bei gleichbleibender Insulindosierung- Toleranzverschlechterungen zu sehen. -

Wie in der Besprechung der biochemischen Grundlagen gezeigt wurde, muss die täglich verwertbare Fructosemenge für den "Eigenbedarf" der Leber beachtet werden (zwischen 60 und 90 g pro die). -

Bei acidosegefährdeten Patienten sah Hiller (10) eine verstärkte Glucosurie bei Verabreichung von mehr als 90 g Fructose pro die. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten unabhängig voneinander Schneeweiss (29), Voss (35) und Stuhlfauth (32,33).

In der Diabetikerambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München wurden unter Kontrolle von Mehnert, Stuhlfauth und Mitarbeitern (21) 80 g Fructose pro die an 30 Altersdiabetiker zusätzlich zu ihrer Diät eine Woche lang verabreicht. Es handelte sich dabei um Diabetiker mit stabiler Stoffwechsellage. Die tägliche Fructosezulage wurde in dieser Untersuchung absichtlich so hoch festgesetzt, weil schon verschiedene Autoren über die Tolerierung solcher Fruchtzuckermengen durch den diabetischen Organismus berichtet hatten. Die Patienten wurden angewiesen, vor der ersten Blutzuckerbestimmung am Vormittag 20 g Fructose, zwischen der ersten und zweiten Blutzuckerbestimmung 10 g, und den Rest über den Tag verteilt zu nehmen. Vor, während und nach der Verabreichung der Fructose wurden laufend Bestimmungen der Blutglucose, Blutfructose sowie der Harnglucose durchgeführt. Bei allen Bestimmungen waren keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Kontrollwerten und den Werten der Belastungsperiode festzustellen. - Damit wurde gezeigt, dass zusätzlich zur Diabetesdiät verabfolgte Fructosemengen von 80 g pro die von Altersdiabetikern gut vertragen werden, was sowohl die Stoffwechsellage als auch nach Befragung der Patienten das Allgemeinbefinden betraf, im besonderen die Verwertung des Fruchtzuckers durch den Magen-Darm-Trakt.

Mehnert und Mitarbeiter (20) prüften die Resorptionsgeschwindigkeit verschiedener Zucker und Zuckeralkohole aus einem mit einer Doppelballonsonde abgeschlossenen Dünndarmsegment des Menschen. Dabei zeigte sich, dass Fructose langsamer resorbiert wurde als Glucose und Galaktose. Da die langsame Resorption eines Kohlenhydrates für den Diabetiker wünschenswert ist, wurde auch damit der Nutzen einer zusätzlichen Fruchtzuckerzulage zur Diabetesdiät nachgewiesen.

Bei der Verabreichung von Fructose als alleinigem Kohlenhydrat konnten Moorhouse und Kark (24) zeigen, dass Altersdiabetiker mit stabiler Stoffwechsellaage ohne Acidoseeigung bis zu 440 g Fructose pro die, per Dauersonde gegeben, sogar unter völligem Insulinentzug gut verwerten konnten. Allerdings ist das Weglassen der Insulintherapie nur bei Diabetikern mit einer derartig guten Stoffwechseleinstellung möglich. Das positive Ergebnis dieses Versuchs wird verständlich, wenn man berücksichtigt, dass die oben erwähnten 60 bis 90 g Fructose, die den täglichen Lebereigenbedarf an Fructose decken, ja nur als zusätzliches Kohlenhydrat zur sonstigen täglichen Kohlenhydratverwertung des Diabetikers im Rahmen seiner Diät hinzukommen. Dieser Versuch zeigt auch, dass beim Menschen die Umwandlung von Fructose in Glucose in der Darmschleimhaut gering sein muss.

Untersuchungen von Felber, Renold und Mitarbeitern (6) ergaben, dass die Fructosetoleranz vom Schweregrad des Diabetes und dem Vorliegen einer diabetischen Acidose abhängig ist. Jeweils nach Schwere des Diabetes kommt es bei Fructosebelastungen je nach der pro Zeiteinheit zugeführten Menge dieses Zuckers zu einem Anstieg des Blutglucosepiegels, d.h. zu einer Gluconeogenese aus der von der Leber aufgenommenen Fructose. Gesunde Versuchspersonen sowie Patienten mit einem leichten und einem schweren Diabetes wurden mit 0,5 g/kg Fructose belastet und wiesen in 10 Minuten jeweils völlig gleiche Fructosekurven auf, aber eine klare Abhängigkeit des Glucosespiegels vom Schweregrad des Diabetes. - Eine ältere Patientin mit einem "stabilen" Diabetes vertrug eine achtstündige Infusion von Fructose (0,5 g/kg pro Stunde) ohne erhebliche Stoffwechselverschlechterung. Dagegen kam es zu einer massiven Harnglucoseausscheidung, als der gleiche Versuch bei einem Patienten mit Neigung zur Ketoacidose durchgeführt wurde. - Miller, Drucker und Mitarbeiter (23) fanden 1952 bei 5 Patienten nach einer abwechselnden Fructose- oder Glucosebelastung mit 1 g/kg in 60 Minuten, dass die Fructoseausscheidung nicht höher lag als bei Gesunden und dass die Gesamthexoseausscheidung (Fructose plus Glucose) $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ niedriger lag als nach Glucosebelastung. 1956 stellten Miller, Craig und Mitarbeiter (22) bei Wiederholung der Belastungsversuche an 12 Patienten fest, dass nach Fructosebelastung deutlich weniger Hexosen ausgeschieden wurden als nach Glucose. Die Fructosurie blieb dabei gleich, die Glucosurie stieg mit zunehmender Schwere des Diabetes an: etwa 20 % der infundierten Zuckermenge wurden nach Fructose mehr utillisiert. Dieser Vorzug der Fructose ging bei steigendem Schweregrad nicht verloren, auch wenn von der zugeführten Glucose bis zu 89,6 % wieder ausgeschieden wurden. Ähnliche Ergebnisse beschrieb Stuhlfauth (32), der beobachtete, dass unter Fructoseverabreichung bei leichtem Diabetes die Glucosurie verschwand, bei schwerem Diabetes anstieg. - Man weiss, dass die Glucoseneubildung im Organismus

um so stärker ist, je mehr es dem Körper an Insulin mangelt. Dem Gesetz der "Glucoseneubildung um jeden Preis" muss sich unter schwerem Insulinmangel eben auch die zugeführte Fructose fügen. Die schlechteste Fructosetoleranz findet sich infolgedessen beim instabilen Insulinmangel, also beim Diabetes des Jugendlichen. Hat man jedoch in diesem Fall die Fructosetoleranz exakt ermittelt, so kann man bei geringer Dosierung ($3-4 \times 10$ g Fructose) und richtiger Verteilung über den Tag (zwischen den Mahlzeiten) sogar hypoglykämische Phasen der instabilen Stoffwechsellage ausgleichen (Mehnert und Mitarbeiter (20)). Auch bei Acidose kann man den günstigen antiketogenen Effekt der Fructose ausnutzen; Untersuchungen hierzu wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen (Hiller (10); Moorhouse und Kark (24)) durchgeführt. Stuhlfauth (32) empfiehlt im diabetischen Koma die i. v. -Verabreichung von 10-15 g Fructose pro Stunde gleichzeitig mit Beginn der Insulintherapie.

Angezeigt ist die Verabreichung von Fructose an ältere untergewichtige Patienten mit einem leichten Diabetes (Mehnert und Mitarbeiter (20)). Durch reichlichen Einbau der Fructose in die Diätkost an Stelle anderer Kohlenhydrate kann man sogar solche Patienten, die sonst eine zusätzliche Medikation benötigen würden, mit Diät allein einstellen.

c) FRUCTOSEWIRKUNG BEI DIABETISCHEN RETINOPATHIEN

Erstmals wurde auf den therapeutischen Einsatz der Fructose bei diabetischen Retinopathien im Jahre 1956 von dem Frankfurter Augenkliniker Thiel (34) hingewiesen.

1959 berichtete Otto (25) über das Ergebnis derartiger Untersuchungen an der gleichen Klinik. Er ging bei seinen Untersuchungen von der Erkenntnis aus, dass das vermehrte Auftreten von Ketonkörpern und Cholesterin die Entwicklung von Angiopathien begünstigt. Die Fructose bewirkt nämlich nach Hotta, Hill und Chaikoff (12) die Senkung eines erhöhten Cholesterinspiegels. 1 bis 2 Jahre lang erhielten 12 Patienten, die eine schwere Retinopathie (Stadium 3-4 nach Thiel) aufwiesen, zusätzlich zu ihrer sonstigen Diät und Medikation 60-80 g Fructose (in zwei Fällen 30 g) über den Tag verteilt. Eine Kontrollgruppe wurde nicht aufgestellt. Bei allen Patienten konnte Otto nach vielen Monaten eine Besserung der Retinopathie sehen, was er zum Beispiel in einem Fall nach 18 Monaten anhand von deutlich sichtbarer Änderung der Augenhintergrundsufnahmen nachwies; die Aneurysmen, Blutungen und Degenerationsherde waren vollständig verschwunden, die proliferativen Veränderungen geblieben. Ähnlich waren die Befundänderungen der übrigen Patienten.

Von Pisano und Valvo (26) wurde an 18 Diabetikern mit Retinopathie eine Fructosebehandlung verbunden mit einer speziellen fettarmen Diät während 4 bis 7 Monaten durchgeführt, 16 Patienten erhielten 80 g Fructose täglich, 2 Patienten vertrugen nur 50 g. Eine progressive Verbesserung der Sehstärke wurde schon vom ersten Behandlungsmonat an beobachtet. Bei 9 Diabetikern zeigte der Augenhintergrundbefund eine leichte Verminderung der Hämorrhagien, die Befunde der übrigen Patienten blieben gleich. Diese Änderung der Retinabefunde ist nicht als signifikant anzusehen.

50 Patienten mit diabetischer Retinopathie erhielten von Noel (39) Fructose (30 g täglich), ohne dass eine Kontrollgruppe aufgestellt werden konnte. Bereits nach mehrwöchiger Behandlung sah man bei mehreren Patienten, die vorher punktförmige Blutungen am Augenhintergrund aufgewiesen hatten, ein Sistieren, verschiedentlich auch einen Rückgang dieser Blutungen. Da sich aber Mikroaneurysmen infolge von Hyalinisierung und Sklerosierung auch ohne jede Therapie rückbilden können, ist das Ergebnis dieser Untersuchungen nicht als beweisend für eine günstige Wirkung der Fructose auf die diabetische Retinopathie anzusehen.

V. DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

Die eigenen Untersuchungen waren deswegen angestellt worden, um den Einfluss oraler Fructosegaben (3×10 g pro die zusätzlich zur Diät über einen Zeitraum von 18 Monaten) auf den Stoffwechsel und auf die Entwicklung der Retinopathie bei Diabetikern zu prüfen. Zu diesem Zweck wurden gemäss dem im methodischen Teil geschilderten Vorgehen zwei Hauptgruppen, nämlich eine "Stoffwechselgruppe" und eine "Retinopathiegruppe", gebildet. Es muss betont werden, dass sich für eine solche methodische Prüfung in der Praxis ausserordentliche Schwierigkeiten ergeben. So konnten auch wir nur einen Teil jener Patienten bei der Auswertung berücksichtigen, die von vornherein Fructose erhalten hatten. Die Gründe hierfür sind mannigfaltig. Zu erwähnen sind störende Faktoren wie Zweiterkrankungen des Patienten, Unzuverlässigkeit der Probanden, fehlende Kontrolluntersuchungen oder -was allerdings nur selten vorkam- die Weigerung, weiter Fructose einzunehmen. Bei all diesen Vorkommnissen musste auf eine Auswertung der Versuchsergebnisse solcher Patienten verzichtet werden.

Bei den Versuchspersonen der Stoffwechselgruppe ergab sich, dass die zusätzliche Einnahme von Fructose über einen Zeitraum von 18 Monaten in der genannten Dosis von 30 g pro die ohne jeden Einfluss auf die Stoffwechsellage gewesen ist. Dies lässt sich erkennen sowohl bei einem Vergleich der Ergebnisse von Versuchspersonen und Kontrollpersonen als auch bei einem Vergleich der Werte der einzelnen Perioden (Vorperiode, Versuchsperiode, Nachperiode). Diese Ergebnisse, die aus den Tabellen I bis VI zu entnehmen sind, lassen mitunter eine nahezu völlige Übereinstimmung der verglichenen Blut- und Harnzuckerwerte erkennen. Kleine Abweichungen zugunsten der Versuchs- oder Kontrollpersonen sind ohne weiteres als zufällig zu bezeichnen, da sich bei Betrachtung anderer Blut- oder Harnzuckerwerte dieser Gruppe niemals ein typischer Trend zu einer bedeutsamen Änderung der Werte erkennen lässt. Auch die Aufschlüsselung nach verschiedenen Therapieformen und nach unterschiedlicher Qualität der Einstellung lassen keine Unterschiede in den Ergebnissen der Versuchs- und Kontrollpersonen erkennen. Dies ist um so bemerkenswerter, als demnach auch die Patienten mit einem Diabetes schweren Grades, also die insulinspritzenden Patienten, die Fructosegaben völlig tolerierten. Erstmals konnte mit diesen Untersuchungen gezeigt werden, dass eine solche Tolerierung des

Fructzuckers, wenn er in kleinen Portionen über den Tag verteilt verabreicht wird, auch über einen sehr langen Zeitraum durch den diabetischen Organismus möglich ist. Im Einzelfall muss natürlich erwogen werden, ob die zur Grunddiät zusätzlich verabreichten Fructosemengen bei guter Verwertung ohne Zunahme der Hyperglucosämie und Glucosurie nicht zu einer unerwünschten Gewichtszunahme führen. Mit diesen Untersuchungen konnte aber jedenfalls gezeigt werden, dass bei indizierter Fructoseverabreichung auch bei langfristiger Applikation nicht mit einem Nachlassen der Fructosetoleranz zu rechnen ist. Diese Aussage gilt sowohl für die jüngeren als auch für die älteren Diabetiker unseres Patientengutes.

Die von einigen Autoren beobachtete Besserung der Retinopathie durch Fructoseapplikation konnten wir nicht bestätigen. Tabelle VII und VIII ist zu entnehmen, dass bei solchen Diabetikern, die bereits eine Erkrankung der Netzhautgefäße aufwiesen, die zusätzliche Verabreichung von 3×10 g Fructose pro die über 18 Monate ohne jeden Einfluss auf die Entwicklung der Retinopathie geblieben ist. Einer bestimmten Zahl geringfügiger Besserungen steht sowohl bei den Versuchspersonen als auch bei den Kontrollpersonen eine gleich grosse Zahl von Verschlechterungen gegenüber. Die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen wies nach 18 Monaten einen praktisch unveränderten Netzhautbefund auf. Ohne natürlich auf Grund der eigenen Erfahrungen bereits bestimmte Aussagen machen zu können, nehmen wir auf Grund unserer Ergebnisse doch an, dass auch eine noch längere Therapiedauer mit höheren Fructosegaben wohl kaum zu besseren Resultaten führen dürfte. Auch bei jenen Patienten, die zu Beginn der Fructosebehandlung noch keine Retinopathie aufgewiesen hatten, ergeben sich im Vergleich zu unbehandelten Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede. Der Tabelle IX ist zu entnehmen, dass von 40 mit Fructose behandelten Patienten fünf in der Versuchsperiode eine Retinopathie entwickelten; bei den Kontrollpatienten waren es von 179 Diabetikern 28. Das bedeutet, dass jeder achte mit Fructose behandelte Patient innerhalb von 18 Monaten eine Retinopathie bekam, während dies bei den Kontrollpersonen auf jeden sechsten bis siebten Patienten zutraf. Dieser geringfügige Unterschied ist natürlich nicht als signifikant anzusehen, zumal hierfür die untersuchte Personenzahl doch zu klein ist.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die gute Verwertbarkeit kleiner Fruchtzuckermengen durch den diabetischen Organismus gilt auf Grund biochemischer Erkenntnisse und klinischer Erfahrungen als bewiesen. Es standen jedoch noch Untersuchungen aus, die diesen Effekt auch über einen langen Zeitraum erkennen liessen. Aus diesem Grund erhielten 89 Diabetiker über einen Zeitraum von 18 Monaten 3×10 g Fructose pro die per os. Die Ergebnisse dieser Probanden wurden mit 89 diabetischen Kontrollpersonen verglichen, die im Hinblick auf Lebensalter, Behandlungsart und Güte der Stoffwechselführung etwa die gleichen Vorbedingungen aufwiesen. Besonders wurde darauf geachtet, dass das sogenannte Diabetesmanifestationsalter beider Gruppen gleich war (51 Jahre). Bei der Auswertung der Ergebnisse liess sich feststellen, dass die zusätzliche Langzeitverabreichung von Fructose die Stoffwechsellage der Diabetiker überhaupt nicht beeinflusste. Darüber hinaus angestellte Untersuchungen, ob -wie von manchen Autoren behauptet wurde- die Fructoseapplikation zu einer Besserung der Retinopathie führen kann, hatten ein negatives Ergebnis. Im Vergleich zu Kontrollpersonen liess sich weder ein die Entstehung der Retinopathie verhindernder noch ein das Ausmass einer bereits bestehenden Retinopathie abschwächender Effekt der Fructose nachweisen.

Zu aufrichtigem Dank bin ich Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Mehnert für die Überlassung des Themas verpflichtet sowie dafür, dass er mir bei der Arbeit stets mit freundlicher Anteilnahme und grosszügiger Unterstützung zur Seite stand.

Ausserdem möchte ich hiermit Herrn Prof. Dr. W. Seitz danken, dass ich an seiner Klinik arbeiten durfte.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ashmore, J., A.B.Hastings, F.B.Nesbett und A.E.Renold
Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices.
VI.Hormonal factors influencing glucose-6-phosphatase.
J.Biol.Chem., Baltimore 218, 77 (1956)
2. Baker, N., I.L.Chaikoff und A.Schusdek
Effect of fructose on lipogenesis from lactate and acetate in
diabetic liver.
J.Biol.Chem., Baltimore 194, 435 (1952)
3. Chernick, S.S. und I.L.Chaikoff
Two blocks in carbohydrate utilization in the liver of the dia-
betic rat.
J.Biol.Chem., Baltimore 188, 389 (1951)
4. Cori, G.T., S.Ochoa, M.W.Slein und C.F.Cori
The metabolism of fructose in liver. Isolation of fructose-1-
phosphate and inorganic pyrophosphate.
Biochim. biophysica acta 7, 304 (1951)
5. Embden G. und S.Isaak
Über die Bildung von Milchsäure und Acetessigsäure in der dia-
betischen Leber.
Zschr.physiol.Chem.99, 297 (1917)
6. Felber, J.P., A.E.Renold und G.R.Zahnd
The comparative metabolism of glucose, fructose, galactose
and sorbitol in normal subjects and in disease states.
Mod.Probl.Paediatr.4, 467 (1959)
7. Hers, H.G. Le métabolisme du fructose.
Bruxelles 1957, Edition Arscia.
8. Hers, H.G. The conversion of fructose-1-C¹⁴ and sorbitol-1-C¹⁴ to liver
and muscle glycogen in the rat.
J.Biol.Chem.,Baltimore 214, 373 (1955)

9. Hers, H.G. und T.Kusaka
Le métabolisme du fructose-1-phosphate dans le foie.
Biochim. biophysica acta 11, 427 (1953)
10. Hiller, J. Die Laevuloseverwertung des acidotischen Diabetes mellitus.
Zschr.klin.Med.153, 388 (1955)
11. Holldorf, A., C.Holldorf, S.Schneider und H.Holzer
Aldehyddehydrogenase aus Leber, ein Enzym des Fructosestoffwechsels.
Zschr.Naturforsch.14 b, 229 (1959)
12. Hotta, S., R.Hill und I.L.Chaikoff
Mechanism of increased hepatic cholesterogenesis in diabetes:
its relation to carbohydrate utilization.
J.Biol.Chem., Baltimore 206, 835 (1954)
13. Kiyasu, J.Y., und I.L.Chaikoff
On the manner of transfer of absorbed fructose.
J.Biol.Chem., Baltimore 224, 935 (1957)
14. Külz, E. Über den Einfluss einiger Kohlenhydrate auf die Ausscheidung
des Traubenzuckers bei Diabetes; Versuche mit Inulin und
Levulose.
Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus 1,
130 (1874)
15. Lamprecht, W. und F.Heinz
Isolierung von Glycerinaldehyd-dehydrogenase aus Rattenleber.
Zur Biochemie des Fructosestoffwechsels.
Zschr.Naturforsch.13 b, 464 (1958)
16. Lamprecht, W. und J.Trautschold.
Nachweis eines direkten Insulineffektes auf den KH-Stoffwechsel der Leber.
Zschr.physiol.Chem. 311, 245 (1958)
17. Leuthardt, F. und K.Stuhlfauth
Biochemische, physiologische und klinische Probleme des
Fructosestoffwechsels.
Med.Grundlagenforschg.3, 417 (1960)

18. Leuthardt, F., E. Testa und H. P. Wolf
Der enzymatische Abbau des Fructose-1-phosphats in der Leber.
Helvet. chim. acta 36, 227 (1953)
19. Leuthardt, F. und H. P. Wolf
Über die Spezifität der Aldolasen.
Helvet. chim. acta 37, 1734 (1954)
20. Mehnert, H., E. Mahrhofer und H. Förster
Indikationen und Kontraindikationen für die Verabreichung von Fructose an Diabetiker.
Münch. med. Wschr. 106, 193 (1964)
21. Mehnert, H., K. Stuhlfauth, B. Mehnert, L. Wiener und A. Hoeflmayr
Über die Möglichkeiten der Verabreichung hoher peroraler Gaben von Fructose, Sorbit oder Fructose/Sorbit-Gemisch an Diabetiker.
Münch. med. Wschr. 102, 276 (1960)
22. Miller M., J. W. Craig, R. W. Drucker und H. Woodward
The metabolism of fructose in man.
Yale J. Biol. 29, 335 (1956)
23. Miller M., W. R. Drucker, J. E. Owens, J. W. Craig und H. Woodward
Metabolism of intravenous fructose and glucose in normal and diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 31, 115 (1952)
24. Moorhouse, J. A. und R. N. Kark
Fructose and diabetes.
Amer. J. Med. 23, 46 (1957)
25. Otto, J. Behandlung der Retinopathia diabetica mit Fructose.
Klin. Mbl. Augenhk. 137, 176 (1960)
26. Pisano L. und A. Valvo
Il trattamento con fruttosio in alcuni casi di diabete complicato da retinopatia.
La Clinica Terap. 21, 436 (1961)
27. Renold, A. E., A. B. Hastings und F. B. Nesbett
Utilization of glucose and fructose by liver from normal and diabetic animals.
J. Biol. Chem., Baltimore 209, 687 (1954)

28. Salomon, L. und J.E.Johnson
Transfer of fructose and glucose across surviving guinea pig intestine.
Arch.Biochem.Biophys.82, 179 (1959)
29. Schneeweiss, J.
Alte und neue Erkenntnisse bei der Einstellung des Diabetes mellitus.
Therap.Gegenw.95, 293 (1956)
30. Strauss, E. und J.Hiller
Die Laevuloseverwertung des Diabetes mellitus und ihre biochemischen Grundlagen.
Aerztl.Forschg., Würzburg 4, 326 (1952)
31. Strauss, E. und J.Hiller
Über den Einfluss der Fructose auf den Blutglucosespiegel des Diabetikers.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med., 228 (1951)
32. Stuhlfauth, K.
Die Verwendung der Fructose beim Diabetes mellitus (Zuckerharnruhr).
Ernährungsumschau 3, 40 (1956)
33. Stuhlfauth, K.
Die Verwendung der Fructose in der modernen Therapie.
Med.Klin.53, 1554 (1958)
34. Thiel, R. Der Diabetes mellitus, ein Gefäßproblem?
25.Beiheft der Klin.Mbl.Augenhk. (1956)
35. Voss, V. Über die Fructose-Toleranz bei Diabetes mellitus.
Aerztl.Wschr.12, 637 (1957)
36. Weintraud, W. und E.Laves
Respiratorischer Stoffwechsel im Diabetes mellitus.
Zschr.physiol.Chem.19, 603 (1894)
37. Weintraud, W. und E.Laves
Über den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreasextirpation.
Zschr.physiol.Chem.19, 629 (1894)

38. Whittlesey, Ph. und Chr.G. Zubrod
The effect of intravenously administrated fructose on the ketone bodies of the pancreatized dog.
J. Pharmacol. Exper. Therap., Baltimore 110, 226 (1954)
39. Wolff, G. Persönliche Mitteilung an H. Mehnert

LEBENS LAUF

Am 2. Mai 1933 wurde ich, Dorothea Schartow, in Suhl/Thüringen geboren. Von 1939 bis 1943 besuchte ich die Volksschule in Weimar, wohin mein Vater, von Beruf Offizier, inzwischen versetzt worden war. Im Sommer 1943 wechselte ich dort auf ein Lyzeum über, das ich bis Kriegsende besuchte. Infolge der in der Ostzone geschaffenen Neuordnung der Schulverhältnisse kam ich im Winter 1945/46 wieder in die Volksschule, durfte dann jedoch ab Sommer 1947 den altsprachlichen Zweig einer Oberschule in Weimar besuchen. Vom Winter 1948/49 bis Sommer 1951 musste ich wegen Krankheit den Schulbesuch unterbrechen. Im Winter 1950/51 siedelte ich nach Westberlin über, wo ich im Sommer 1951 in die Arndt-Oberschule in Berlin-Dahlem, altsprachlicher Zweig, aufgenommen wurde. An dieser Schule bestand ich im Frühjahr 1954 die Reifeprüfung. Anschliessend immatrikulierte ich mich zum Sommersemester 1954 an der Freien Universität Berlin für das Fach Medizin. Nachdem ich dort im Herbst 1957 das Physikum abgelegt hatte, musste ich infolge Erkrankung mein Studium 1 1/2 Jahre lang unterbrechen. Zum Sommersemester 1962 wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München immatrikuliert. Im Sommer 1963 bestand ich an dieser Universität das Staatsexamen. Vom Herbst 1963 bis Sommer 1964 war ich an der Medizinischen Poliklinik der Universität München als Medizinalassistentin tätig.

